

· 论 著 ·

术前 C-反应蛋白和鳞癌相关抗原检测对结肠鳞状细胞癌疾病预后意义研究

欧阳娟¹, 黄 骥², 阳 军^{2△}

(1. 湖北省天门市第一人民医院检验科 431700; 2. 天门职业学院, 湖北天门 431700)

摘要:目的 探讨结肠鳞状细胞癌患者术前 C-反应蛋白(CRP)和鳞癌相关抗原(SCC-Ag)表达水平与患者临床病理学特征的关系及其对疾病预后的影响。方法 研究纳入 2008—2013 年湖北省天门市第一人民医院收治的结肠鳞状细胞癌患者 124 例, 用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价联合检查 CRP 和 SCC-Ag 对疾病预后的敏感度和特异度, 数据统计采用非参检验和 Cox 比例风险模型进行生存分析。结果 在 $CRP \geq 4.5 \text{ mg/L}$ 和 $SCC-Ag \geq 1.4 \text{ ng/mL}$ 时与患者淋巴结转移(LNM)、淋巴结外转移(ENE)、肠系膜淋巴结转移、肿瘤病理学状态和疾病特异性生存期(DSS)密切相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外, 在矫正吸烟史、肿瘤状态、肿瘤细胞分化和淋巴结状态后, 术前 CRP 和 SCC-Ag 水平显著影响结肠鳞状细胞癌患者 DSS($P = 0.033$, $HR = 3.390$, $95\%CI: 1.104 \sim 10.411$)。结论 联合检测术前 CRP 和 SCC-Ag 可以作为结肠鳞状细胞癌患者 LNM、肿瘤晚期和 DSS 的独立预后因素。

关键词: 结肠鳞状细胞癌; C-反应蛋白; 鳞癌相关抗原; 淋巴结转移; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.030 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)09-1285-05

Significance of preoperative CRP and squamous cell carcinoma related antigen detection in prognosis of colon squamous cell carcinoma

OUYANG Juan¹, HUANG Ji², YANG Jun^{2△}

(1. Tianmen Municipal First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China;

2. Tianmen Vocational College, Tianmen, Hubei 431700, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between C-reactive protein(CRP) and squamous cell carcinoma related antigen(SCC-Ag) expression levels with the clinicopathological factors in the patient with colon cancer, and its influence on prognosis. **Methods** A total of 124 cases of colon squamous cell carcinoma(SCC) in the Tianmen Municipal First People's Hospital during 2008—2013 were enrolled. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the sensitivity and specificity of the combination detection of CRP and SCC-Ag for predicting the prognosis. The data statistics adopted the non-parametric test and Cox proportional hazard model for conducting the survival analysis. **Results** $CRP \geq 4.5 \text{ mg/L}$ and $SCC-Ag \geq 1.4 \text{ ng/mL}$ were closely correlated with lymph node metastasis(LNM), extranodal extension(ENE), mesenteric lymph nodes metastasis, tumor pathological status and disease-specific survival(DSS), the difference was statistically significant($P < 0.05$). Moreover, after correcting smoking history, tumor status, tumor cell differentiation and nodal status, preoperative CRP and SCC-Ag levels significantly affected DSS in the patients with colon SCC($P = 0.033$, $HR = 3.390$, $95\%CI: 1.104 \sim 10.411$). **Conclusion** The combined measurement of preoperative CRP and SCC-Ag levels may serve as an independent prognosis factor for LNM, advanced tumor stage and DSS in the patients with colon SCC.

Key words: colon neoplasm; C-reactive protein; SCC-Ag; lymph node metastasis; prognosis

临床报道表明,多数结肠恶性肿瘤为鳞状细胞癌^[1-2], 消化肿瘤的典型特征为继发局部淋巴结转移(LNM)和远处转移^[3-5], 其中 LNM 是阴性结肠肿瘤患者疾病预后的最重要因素^[6-8]。手术切除术是目前治疗结肠肿瘤的首选, 治疗后发生肿瘤转移概率较小^[5], 大多数伴发淋巴结肿大患者并未出现肿瘤转移, 结果导致 80% 的患者出现过度治疗^[9-10], 患者临床病死率较高^[11-12]。术前诊断和不降低诊断准确率前提下最大限度减少干预对患者较为重要。由于结肠鳞状细胞癌临床有效的分子标志物较少, 探索与该疾病相关的肿瘤标志物对于患者治疗方案优化和疾病预后极为重要。C-反应蛋白(CRP)是急性和慢性炎症反应的指示分子^[13], CRP 水平升高与肿瘤负荷和疾病进展密切相关, 且与多种肿瘤患者的生存率相关^[14-15]。有文献报道, CRP 与结肠癌的肿瘤负荷有关^[16-17]。鳞癌相关抗原(SCC-Ag)是多种人类鳞状细胞癌的肿瘤标志物^[18-19], 且

报道表明, 血清 SCC-Ag 水平升高与结肠鳞状细胞癌患者疾病预后相关^[19-21]。然而, 目前关于联合检测 CRP 和 SCC-Ag 对结肠鳞状细胞癌患者疾病诊断价值的研究报道较少。本研究探讨结肠鳞状细胞癌患者术前 CRP 和 SCC-Ag 表达水平与患者临床病理学特征的关系及其对疾病预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008—2013 湖北省天门市第一人民医院肿瘤科收治的原发性结肠鳞状细胞癌患者 124 例。其中男 68 例, 女 56 例; ≥ 50 岁患者 63 例, < 50 岁患者 61 例, 平均年龄 53 岁; 临床分期 T1 期 20 例, T2 期 34 例, T3 期 42 例, T4 期 28 例。本研究的患者入组标准为: 组织病理学确诊为结肠鳞状细胞癌, 临床资料完整, 采血前未经其他治疗。本研究的患者排除标准为: 入组前接受过新辅助化疗、手术或放射治疗的患者, 随访丢失患者。根据指导手册对患者制订治疗方案^[22-23], 所

有患者的病理学检查均根据 2015 年美国癌症联合委员会制的 TNM 分类标准^[1]。本研究患者的随访终点为 2016 年 1 月。本研究在患者知情、同意且伦理审查的前提下开展。

1.2 标本采集 术前一周采集患者静脉血清 2~3 mL,并于 2 h 内用 1 200 r/min 的速度进行离心 10 min 后分离上清液, -20 ℃保存待测。

1.3 检测方法 采用美国雅培公司 i2000 全自动化学发光分析仪及配套的 CRP 和 SCC-Ag 检测试剂盒,严格根据产品操作说明检测 124 例患者血清 CRP 和 SCC-Ag 水平。CRP 阳性参考值为大于或等于 4.5 mg/L,阴性参考值为小于 4.5 mg/L。SCC-Ag 阳性参考值为大于或等于 1.4 ng/mL,阴性参考值为小于 1.4 ng/L。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件处理。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据随访数据通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)优化结肠鳞状细胞癌患者诊断 CRP 和 SCC-Ag 的 cut-off 值^[24]。采用线性回顾分析评价变量间的线性关系,CRP 和 SCC-Ag 均升高(CRP $\geq$ 4.5 mg/L,SCC-Ag $\geq$ 1.4 ng/mL)患者记 3 分,仅其中一项升高患者记 2 分,2 项指标均不升高患者记 1 分。通过 Kaplan-Meier 曲线计算患者疾病特异性生存期(DSS),对欧洲泌尿外科协会制定的指导手册所推荐的多个危险因素进行回顾分析,采用多重 Cox 回归模型检测结肠鳞状细胞癌患者 DSS 的预测因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料梳理 124 例结肠鳞状细胞癌患者中,16 例(12.9%)患者接受保留结肠的局部切除术,71 例(57.3%)患者接受部分结肠切除术治疗,37 例(29.8%)患者接受结肠全切除术治疗。本研究共有 108 例(87.1%)患者进行了双侧腹股沟淋巴结清扫术,60 例(48.4%)患者存在 LNM。ROC 曲线分析表明,术前 CRP 和 SCC-Ag 水平分别为 4.5 mg/L 和 1.4 ng/mL。随访期间 17 例患者由于结肠肿瘤死亡,生存中位时间为 17 个月(2~117 个月),患者临床病理学特征,见表 1。

表 1 患者临床病理学特征及其与患者 DSS 预后				
临床病理学特征	患者数 [n(%)]	3 年 DSS (月)	95%CI	P
年龄(岁)				
≥ 50	63 (50.8)	78.9	66.9~90.9	0.275
< 50	61 (49.2)	86.6	75.4~97.8	
体质量指数(BMI)				
≥ 22.7 kg/m ²	62 (50.0)	84.6	70.1~97.1	0.148
< 22.7 kg/m ²	62 (50.0)	80.6	70.2~91.0	
吸烟				
是	74 (59.7)	80.2	69.4~91.0	0.277
否	50 (40.3)	86.4	74.1~98.7	
LNM				
单向性	35 (28.2)	83.2	67.2~73.8	<0.05
双向性	25 (20.2)	35.6	2.7~68.5	
淋巴结外转移(ENE)				
是	30 (24.2)	40.8	12.2~69.4	<0.05
否	94 (75.8)	94.1	89.0~99.2	

续表 1 患者临床病理学特征及其与患者 DSS 预后				
临床病理学特征	患者数 [n(%)]	3 年 DSS (月)	95%CI	P
肠系膜淋巴结转移				
是	16 (12.9)	73.1	50.4~95.8	0.076
否	108 (87.1)	84.2	75.6~92.8	
肿瘤分期				
$\leq T1$	42 (33.9)	97.6	92.9~100.0	0.012
T2	68 (54.8)	78.4	66.8~90.0	
$\geq T3$	14 (11.3)	51.1	7.4~94.8	
肿瘤等级				
G1	79 (62.9)	89.6	81.0~98.2	0.008
G2	35 (28.2)	74.5	56.1~92.9	
G3	10 (8.1)	58.3	26.7~89.9	
淋巴结状态				
N0	64 (51.6)	100.0	—	<0.05
N1	8 (6.5)	75.0	45.0~100.0	
N2	15 (12.1)	93.3	80.8~100.0	
N3	37 (29.8)	49.7	27.6~71.8	
CRP(mg/L)				
< 4.5 (阴性)	70 (56.5)	96.9	92.8~100.0	<0.05
≥ 4.5 (阳性)	54 (43.5)	67.8	53.5~82.1	
SCC-Ag (ng/mL)				
< 1.4 (阴性)	57 (46.0)	97.8	93.5~100.0	<0.05
≥ 1.4 (阳性)	67 (54.0)	69.8	55.9~83.7	
联合检测 CRP 和 SCC-Ag				
1 分	45 (36.3)	100.0	—	<0.05
2 分	37 (29.8)	90.6	80.4~100.0	
3 分	42 (33.9)	60.2	42.4~78.0	

注:—表示无数据。

2.2 结肠鳞状细胞癌患者 CRP 表达分析 统计分析结果表明,患者血清 CRP 水平升高与 ENE、结肠 LNM、肿瘤病理学状态和淋巴结病理学状态密切相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。CRP 表达升高患者的 DSS 显著低于低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多重变量分析结果提示,患者的吸烟史、肿瘤状态、肿瘤细胞分化、淋巴结状态均不是影响结肠鳞状细胞癌疾病预后的独立影响因素。见表 3。

2.3 结肠鳞状细胞癌患者 SCC-Ag 表达分析 研究表明结肠鳞状细胞癌患者血清 SCC-Ag 表达升高与 ENE、肿瘤病理学状态、淋巴结病理学状态呈正相关关系,差异有统计学意义($P<0.05$);与 SCC-Ag 低表达组比较,高表达组患者的肠系膜淋巴结转移发生率显著升高(9.6% vs. 3.2%),见表 2。统计数据表明,SCC-Ag 高表达是结肠鳞状细胞癌患者疾病预后的影响因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者的吸烟史、肿瘤状态、肿瘤细胞分化、淋巴结状态均不是影响结肠鳞状细胞癌疾病预后的独立因素,见表 3。

表 2 术前 CRP 和 SCC-Ag 与结肠鳞状细胞癌患者 临床病理学特征关系[<i>n</i> (%)]						
特征	CRP			SCC-Ag		
	阴性	阳性	<i>P</i>	阴性	阳性	<i>P</i>
年龄						
≥50 岁	32(25.8)	31(25.0)	0.197	25(20.2)	38(30.6)	0.154
<50 岁	38(30.6)	23(18.5)		32(25.8)	29(23.4)	
BMI						
≥22.7 kg/m ²	39(31.5)	23(18.5)	0.147	32(25.8)	30(24.2)	0.207
<22.7 kg/m ²	31(25.0)	31(25.0)		25(20.2)	37(29.8)	
吸烟						
是	40(32.3)	34(27.4)	0.512	35(28.2)	39(31.5)	0.718
否	30(24.2)	20(16.1)		22(17.7)	28(22.6)	
LNM						
单向性	17(13.7)	18(14.5)	0.054	10(8.1)	25(20.2)	0.256
双向性	6(4.8)	19(15.3)		4(3.2)	21(16.9)	
ENE						
是	7(5.6)	23(18.5)	<0.05	5(4.0)	25(20.2)	<0.05
否	63(50.8)	31(25.0)		52(41.9)	42(33.9)	
肠系膜淋巴结转移						
是	4(3.2)	12(9.6)	0.007	4(3.2)	12(9.6)	0.071
否	66(53.2)	42(33.9)		53(42.7)	55(44.4)	
肿瘤分期						
≤T1	32(25.8)	10(8.1)	0.002	29(23.4)	13(10.4)	0.001
T2	34(27.4)	34(27.4)		24(19.4)	44(35.5)	
≥T3	4(3.2)	10(8.1)		4(3.2)	10(8.1)	
肿瘤等级						
G1	48(38.7)	31(25.0)	0.358	40(32.3)	39(31.5)	0.262
G2	18(14.5)	17(13.7)		12(9.7)	23(18.5)	
G3	4(3.2)	6(4.8)		5(4.0)	5(4.0)	
淋巴结状态						
N0	47(37.9)	17(13.7)	<0.05	44(35.5)	20(16.1)	<0.05
N1	4(3.2)	4(3.2)		1(0.8)	7(5.6)	
N2	9(7.3)	6(4.8)		5(4.0)	10(8.1)	
N3	10(8.1)	27(21.8)		7(5.6)	30(24.2)	
CRP						
阴性	—	—	—	45(36.3)	25(20.2)	0.112
阳性	—	—	—	12(9.7)	42(33.9)	
注:—表示无数据。						

表 3 124 例结肠鳞状细胞癌患者临床病理学 特征 Cox 回归模型分析			
病理学特征	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
吸烟史	1.165	0.300~4.525	0.825
肿瘤分期	0.952	0.293~3.095	0.935

续表 3 124 例结肠鳞状细胞癌患者临床病理学 特征 Cox 回归模型分析			
病理学特征	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
肿瘤等级	1.201	0.521~2.769	0.668
淋巴结状态	2.109	0.960~4.632	0.063
CRP	8.416	0.976~72.583	0.043
SCC-Ag	4.564	0.583~35.755	0.048
CRP 和 SCC-Ag	3.390	1.104~10.411	0.033

表 4 患者术前 CRP 和 SCC-Ag 与患者 临床病理特征[<i>n</i> (%)]				
临床病理学特征	1 分	2 分	3 分	<i>P</i>
年龄				
≥50 岁	19 (15.3)	19 (15.3)	25 (20.2)	0.271
<50 岁	26 (21.0)	18 (14.5)	17 (13.7)	
BMI				
≥22.7 kg/m ²	27 (21.8)	17 (13.7)	18 (14.5)	0.748
<22.7 kg/m ²	18 (14.5)	20 (16.1)	24 (19.4)	
吸烟				
是	29 (23.4)	17 (13.7)	28 (22.6)	0.124
否	16 (12.9)	20 (16.1)	14 (11.3)	
LNM				
单向性	6 (4.8)	15 (12.1)	14 (11.3)	0.041
双向性	3 (2.4)	4 (3.2)	18 (14.5)	
ENE				
是	2 (1.6)	8 (6.5)	20 (16.1)	<0.05
否	43 (34.7)	29 (23.4)	22 (17.7)	
肠系膜淋巴结转移				
是	2 (1.6)	4 (3.2)	10 (8.1)	0.024
否	43 (34.7)	33 (26.6)	32 (25.8)	
肿瘤分期				
≤T1	26 (21.0)	9 (7.3)	7 (5.6)	<0.05
T2	18 (14.5)	22 (17.7)	28 (22.6)	
≥T3	1 (0.8)	6 (4.8)	7 (5.6)	
肿瘤等级				
G1	33 (26.6)	22 (17.7)	24 (19.4)	0.183
G2	8 (6.5)	14 (11.3)	13 (10.5)	
G3	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (4.0)	
淋巴结状态				
N0	37 (29.8)	17 (13.7)	10 (8.1)	<0.05
N1	0(0.0)	5 (4.0)	3 (2.4)	
N2	4 (3.2)	6 (4.8)	5 (4.0)	
N3	4 (3.2)	9 (7.3)	24 (19.4)	

2.4 CRP 表达与 SCC-Ag 表达关系分析 统计数据表明,CRP 表达水平与 SCC-Ag 呈负相关关系($r=-0.439,P<$

0.05)。根据 CRP 和 SCC-Ag 表达水平将所有患者分成 3 组(双阴性组、单一标志物阳性组、双阳性组)进行联合检查结果的预后分析,结果提示,CRP 与 SCC-Ag 阳性与患者 LNM、结肠 LNM、肿瘤病理学状态和淋巴结病理学状态密切相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在患者生存率方面,CRP 和 SCC-Ag 双阳性组患者生存率显著低于其他 2 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多重变量分析显示,在对其他变量进行矫正后,联合检测 CRP 和 SCC-Ag 阳性对患者 DSS 影响显著($HR = 3.39, 95\%CI: 1.104 \sim 10.411, P = 0.033$)。见表 4。

3 讨 论

临床报道表明,术前 CRP 水平升高是结肠鳞状细胞癌患者预后不良标志物^[16-17],SCC-Ag 也可以作为结肠鳞状细胞癌患者疾病发展和预后的生物标志物^[19-21]。本研究探讨联合检测 CRP 和 SCC-Ag,评价其术前对该疾病患者病情预后的意义。CRP 是一种急性期反应蛋白,能导致肿瘤细胞死亡和局部组织损伤^[25]。研究证实,其表达水平升高与肿瘤患者疾病进展密切相关^[13-15]。本研究中,患者术前 CRP 水平升高与肿瘤进展相关特征,包括 ENE 结肠 LNM、肿瘤病理学状态和淋巴结病理学状态等密切相关,这与临床其他报道结果一致^[16-17]。由于上述病理学特征与结肠鳞状细胞癌预后关系最为密切^[22-23],CRP 表达升高可能预示肿瘤更强的侵袭能力^[16-17]。此外,单一变量分析结果表明,CRP 表达与患者 DSS 密切相关。

SCC-Ag 是最早在宫颈癌中发现且与肿瘤相关的蛋白^[26],关于 SCC-Ag 在人类肿瘤性疾病的临床研究结果表明^[18-19, 27-29],血清 SCC-Ag 水平检测对患者临床疗效和疾病预后评估意义重大。本研究的单一变量分析证实,SCC-Ag 表达与患者 ENE、肿瘤病理学状态、淋巴结病理学状态及 DSS 呈正相关关系。SCC-Ag 基因干扰试验表明,该蛋白可能参与了肿瘤的抗凋亡、改善肿瘤细胞存活和促进细胞迁移等^[30],因此 SCC-Ag 可能参与了肿瘤的侵入和迁移。

本研究探讨了术前 CRP 和 SCC-Ag 表达与结肠鳞状细胞癌患者疾病预后关系,结果表明联合检测上述 2 种指标比单独检测其中任何一种指标更具有临床意义。与其他 2 组比较,CRP 和 SCC-Ag 双阳性组与 LNM、ENE、结肠 LNM 和不良 DSS 密切相关。多重变量分析结果提示,在对其他变量进行矫正后,术前 CRP 和 SCC-Ag 表达是患者生存率预后的显著性因素。多个研究证实,在肿瘤组织和 LNM 组织内普遍存在炎症反应,其促进炎症细胞浸润和细胞因子合成分泌,进而提高血清 CRP 和 SCC-Ag 水平,因此随着肿瘤体积的增加,血清中 CRP 和 SCC-Ag 水平随之增加^[28-29]。

总之,本研究结果表明,术前联合检查 CRP 和 SCC-Ag 可以作为结肠鳞状细胞癌患者 LNM、肿瘤晚期和 DSS 预测的独立标志。

参考文献

- [1] Dey A, Dhawan S, Malik VK. Metastatic squamous cell carcinoma of colon presenting as a parietal abscess[J]. Indian J Surg Oncol, 2012, 3(4): 345-347.
- [2] Pinto-Pais T, Sousa-Fernandes S, Pontes JM, et al. Atypical pelvic recurrence of anal squamous cell carcinoma: successful endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration through the sigmoid colon[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(1): 139-140.
- [3] Cho DK, Kim SH, Cho SB, et al. Primary squamous cell carcinoma of the ascending colon: report of a case and Korean literature review[J]. Korean J Gastroenterol, 2014, 64(2): 98-102.
- [4] Neumann H, Vieth M. Squamous cell carcinoma of the sigmoid colon arising on base of a nonpolypoid tubulovillous adenoma[J]. Endoscopy, 2014, 46(Suppl 1): E455-456.
- [5] Ozuner G, Aytac E, Gorgun E, et al. Colorectal squamous cell carcinoma: a rare tumor with poor prognosis[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(1): 127-130.
- [6] Rajan R, Baqar A, Menon T. An interesting case of primary squamous cell carcinoma of the colon with synchronous metastatic adenocarcinoma[J]. Clin Case Rep, 2014, 2(6): 323-325.
- [7] Kuroda K, Fukuda T, Isogai H, et al. Antimicrobial peptide FF/CAP18 induces apoptotic cell death in HCT116 colon cancer cells via changes in the metabolic profile[J]. Int J Oncol, 2015, 46(4): 1516-1526.
- [8] Samo S, Sherid M, Liu K, et al. Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Sigmoid Colon[J]. ACG Case Rep J, 2015, 2(3): 161-164.
- [9] Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, et al. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines[J]. BJU Int, 2006, 98(3): 526-531.
- [10] Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases[J]. J Urol, 2005, 173(3): 816-819.
- [11] Spiess PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications[J]. World J Urol, 2009, 27(2): 205-212.
- [12] Yao K, Tu H, Li YH, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome[J]. J Urol, 2010, 184(2): 546-552.
- [13] Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum[J]. Ann Clin Biochem, 1998, 35(Pt 6): 745-753.
- [14] Hassan U, Mozayani B, Wong NA. Primary combined neuroendocrine carcinoma (small-cell type) and squamous cell carcinoma of the colon[J]. Histopathology, 2016, 68(5): 755-758.
- [15] Motoyama S, Nakatsu T, Miura M, et al. A CRP genetic polymorphism associated with the tumoral expression of CRP in esophageal cancer[J]. Surg Today, 2013, 43(3): 339-340.
- [16] Kudo S, Saito H, Motoyama S, et al. C-reactive protein inhibits expression of N-cadherin and ZEB-1 in murine colon adenocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(9): 7035-7043.
- [17] Zhang SM, Buring JE, Lee IM, et al. (下转第 1293 页)

- [10] Beermann J, Piccoli M, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in Development and Disease; Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4):1297-1325.
- [11] Salzman J. Circular RNA expression; its potential regulation and function[J]. *Trends Genet*, 2016, 32(5):309-316.
- [12] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151753.
- [13] Agarwal V, Bell GW, Nam JW, et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs[J]. *Elife*, 2015(4):e05005.
- [14] Fromm B, Billipp T, Peck LE, et al. A uniform system for the annotation of vertebrate microRNA genes and the evolution of the human microRNAome[J]. *Annu Rev Genet*, 2015, 49(1):213-242.
- [15] Zheng LL, Li JH, Wu J, et al. deepBase v2. 0: identification, expression, evolution and function of small RNAs, LncRNAs and circular RNAs from deep-sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1):D196-D202.
- [16] Li JH, Liu S, Zhou H, et al. starBase v2. 0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(D1):D92-D97.
- [17] Liu YC, Li JR, Sun CH, et al. CircNet: a database of circular RNAs derived from transcriptome sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1):D209-D215.
- [18] Glazar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: a database for circular RNAs[J]. *RNA*, 2014, 20(11):1666-1670.
- [19] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(6):521-528.
- [20] 孙黎明, 陈斌, 周哲, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 水平的变化及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2015, 44(9):1256-1258.
- [21] 李艳, 张菲斐, 邱春光, 等. 急性冠脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 与病变严重程度关系[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2013, 48(5):678-680.
- [22] Li M, Zhang J. Circulating MicroRNAs: potential and emerging biomarkers for diagnosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:730535.
- [23] Kitow J, Derda AA, Beermann J, et al. Mitochondrial long noncoding RNAs as blood based biomarkers for cardiac remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(3):H707-H712.

(收稿日期:2016-12-25 修回日期:2017-01-16)

(上接第 1288 页)

- C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(6):425-432.
- [18] Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, et al. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(15):1987-1991.
- [19] Thombre PS, Deodhar SD. Inhibition of liver metastases in murine colon adenocarcinoma by liposomes containing human C-reactive protein or crude lymphokine[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1984, 16(3):145-150.
- [20] Copur S, Ledakis P, Novinski D, et al. Squamous cell carcinoma of the colon with an elevated serum squamous cell carcinoma antigen responding to combination chemotherapy[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2001, 1(1):55-58.
- [21] Touloupidis S, Zisimopoulos A, Giannakopoulos S, et al. Clinical usage of the squamous cell carcinoma antigen in patients with penile cancer[J]. *Int J Urol*, 2007, 14(2):174-176.
- [22] Hegarty PK. EAU guidelines for management of penile cancer[J]. *Indian J Urol*, 2007, 23(1):81.
- [23] Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU penile cancer guidelines 2009[J]. *Eur Urol*, 2010, 57(6):1002-1012.
- [24] Foucher Y, Danger R. Time dependent ROC curves for the estimation of true prognostic capacity of microarray data[J]. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 2012, 11(6):263-282.
- [25] McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(7):215-219.
- [26] Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1977, 40(4):1621-1628.
- [27] Kawaguchi H, Ohno S, Miyazaki M, et al. CYFRA 21-1 determination in patients with esophageal squamous cell carcinoma; clinical utility for detection of recurrences[J]. *Cancer*, 2000, 89(7):1413-1417.
- [28] Chen HH, Wang HM, Fan KH, et al. Pre-treatment levels of C-reactive protein and squamous cell carcinoma antigen for predicting the aggressiveness of pharyngolaryngeal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e55327.
- [29] Huang SF, Wei FC, Liao CT, et al. Risk stratification in oral cavity squamous cell carcinoma by preoperative CRP and SCC antigen levels[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(12):3856-3864.
- [30] Takeda A, Kajiya A, Iwasawa A, et al. Aberrant expression of serpin squamous cell carcinoma antigen 2 in human tumor tissues and cell lines: evidence of protection from tumor necrosis factor-mediated apoptosis[J]. *Biol Chem*, 2002, 383(7/8):1231-1236.

(收稿日期:2016-11-25 修回日期:2017-01-17)